# Pharmakologisch bedingte Veränderungen corticaler und subcorticaler Reaktionspotentiale im Vergleich zu den Veränderungen während des Wach-Schlaf-Geschehens

Franz-Felix Fraling

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546010_0058

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie
(Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie)
München
Direktor: Professor Dr. med. G. Peters

---

# Pharmakologisch bedingte Veränderungen corticaler und subcorticaler Reaktionspotentiale im Vergleich zu den Veränderungen während des Wach-Schlaf-Geschehens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz-Felix Fraling
aus Duisburg

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. A. HERZ

Korreferent: Professor Dr. M. KIESE

Dekan: Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 3. 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN ELTERN

gewidmet

# INHALTSVERZEICHNIS

A.Einleitung 2

B.Methodik 3

1.Implantation der Elektroden 3

2.Versuchsanordnung 4

3.Ablauf des Versuches 5

Verabfolgte Substanzen 7

C.Ergebnisse 7

I.Reaktionspotentiale während der verschiedenen Phasen des Wach-Schlaf-Geschehens 7

1.Allgemeine Vorbemerkungen 7

2.Reaktionspotentiale des akustischen Cortex 8

3.Reaktionspotentiale der unspezifischen Strukturen 11

II.Veränderungen der Reaktionspotentiale unter der Wirkung verschiedener Pharmaka 13

1.Narkotica 13

a.Akustischer Cortex 13

b.Unspezifische Strukturen 16

2.Cortical synchronisierende Substanzen 18

3.Cortical desynchronisierende Substanzen 20

D.Diskussion 23

E.Zusammenfassung 29

F.Literaturverzeichnis 31

## A. Einleitung

In Abhängigkeit vom Wach-Schlaf-Geschehen zeigt das Elektroencephalogramm (EEG) charakteristische Veränderungen. Frequente Potentialschwankungen mit niedriger Spannung kennzeichnen den Wachzustand; Spindeln, sowie langsame, hohe Wellen sind charakteristisch für bestimmte Schlafphasen. Neben diesen mit Synchronisationserscheinungen im EEG einhergehenden Phasen verringerter Vigilanz - hier als "Spindelschlaf" bezeichnet - beschrieben DEMENT und KLEITMAN (1957) erstmals ein Schlafstadium, das durch ein flaches und frequentes EEG, schnelle Augenbewegungen und vollkommenem Verlust des Muskeltonus charakterisiert ist. Diese Schlafphase wurde u.a. von JOUVET (1962), ROSSI (1963), EVARTS (1964) sowie KHAZAN und SAWYER (1964) näher untersucht und als "paradoxer", "rhombencephaler" oder auch als "aktivierter" Schlaf bezeichnet.

Sensorische Reize lösen in corticalen und subcorticalen Strukturen Reaktionspotentiale aus. Diese lassen sich nicht nur in den spezifischen Afferenzen und deren corticalen Projektionsfeldern nachweisen, sondern sind auch von unspezifischen+ Strukturen, z.B. von den "assoziativen" Rindenfeldern (BUSER und BORENSTEIN 1959) abzuleiten. Diese unspezifischen Reizantworten zeigen eine große Veränderlichkeit in Abhängigkeit vom Wach-Schlaf-Geschehen und sind deshalb für deren Untersuchung besonders geeignet.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden die durch akustische Reizung während des Wach-Schlaf-Zyklus in corticalen und subcorticalen Strukturen ausgelösten Reizantworten miteinander verglichen. Der von BEYER und SAWYER (1964), TEAS und KIANG (1964)

---

+ Unter "unspezifisch" sind in dieser Arbeit alle diejenigen Strukturen zu verstehen, die außerhalb der direkten, sensorischen Bahnen und deren corticalen Projektionsgebiete liegen.

sowie JEITZMAN und KEMEN(1965) unter anderen Bedingungen beobachteten Ähnlichkeit der Reaktionspotentiale zwischen Wachzustand und Tiefschlaf wurde hier besondere Aufmerksamkeit zugewandt.Bei den corticalen Strukturen wurden neben den Reizantworten des akustischen auch die des optischen Cortex abgeleitet,um einen Vergleich mit den unspezifischen,subcorticalen Reaktionspotentialen anstellen zu können.Bei den subcorticalen Strukturen wurden die Reizantworten des dorsalen Hippocampus näher untersucht,weil diesem,als Teil des limbisch-mesencephalen Funktionskreises,beim Tiefschlaf besondere Bedeutung zugeschrieben wird (JOUVET 1962;KHAZAN und SAWYER 1964;LENA und PARMEGGIANI 1964;HERNANDEZ-PEON 1965).Der mediale Thalamus war als Konvergenzpunkt unspezifischer Afferenzen von besonderem Interesse.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Beeinflußung der Reaktionspotentiale durch verschiedene,typische Pharmaka untersucht.Hierbei stand die Frage nach der Spezifität der pharmakologisch bedingten Veränderungen der Reizantworten und ihre Abgrenzbarkeit gegenüber den Veränderungen während des Wach-Schlaf-Geschehens im Vordergrund.Hiermit eng verbunden ist die Frage nach der Beziehung zwischen den Reaktionspotentialen und der elektroencephalographischen Hintergrundaktivität.

Die Einteilung der untersuchten Substanzen erfolgte bei den Narkotica nach funktionellen,bei den übrigen Substanzen nach elektrophysiologischen Gesichtspunkten.Letztere wurden nach ihrer synchronisierenden oder desynchronisierenden Wirkung auf das corticale EEG eingeordnet.

## B.Methodik

### 1.Implantation der Elektroden

Die Versuche wurden an Katzen mit chronisch implantierten Elek-

troden vorgenommen.Nach intraperitonealer Injektion von 40 mg/kg Pentobarbital wurden rostfreie Stahlschrauben(mit der vom Lack befreiten Schraubenspitze auf der Dura liegend) am optischen Cortex(meist am Übergang der Area 17 - 18)( CO ) und am akustischen Cortex(meist Gyrus ectosylvius)( CA )fixiert.Die aus zwei rostfreien Stahlnadeln bestehenden,subcorticalen Doppelelektroden,deren Spitzen auf etwa 1mm Länge vom Lack befreit waren, wurden in den dorsalen Hippocampus( HC ) und in den medialen Thalamus( TM )eingesetzt.Zur Ableitung des Nystagmogramms wurden Stahlnadeln im Bereich der hinteren Augenhöhlen fixiert.Zur Ableitung des Skelettmuskeltonus wurden zwei dünne Teflondrähte beidseitig tief in die Nackenmuskulatur eingesetzt.Die aus einer Schraube bestehende,indifferente Elektrode wurde in der Mitte über dem Sinus frontalis implantiert.Alle Elektroden wurden mit einem Stecker verbunden,der mit Zahnzement an der Schädelkalotte festgehalten wurde.

2.Versuchsanordnung:

Die Versuchstiere wurden in einen 80/60/60 cm großen Kasten gesetzt,der zur elektrischen Abschirmung mit Kupferfolie ausgelegt war und dessen eine Seitenwand aus Plexiglas bestand.In der Decke des Versuchskastens waren ein Lautsprecher und eine regulierbare Beleuchtung angebracht.Dieser Versuchskasten stand in einem lautabgeschirmten Raum und konnte durch ein kleines Schauloch vom Nachbarraum aus beobachtet werden.Über einen Gegenstecker,der mit einer frei beweglichen Leitung verbunden war, wurde das jeweilige Versuchstier an den im Nachbarraum stehenden Elektroencephalographen angeschlossen.Der Lautsprecher war an das Akustikreizgerät Stroboton von KNOTT gekoppelt.Die akustische Reizung erfolgte mit einer Intensität von etwa 85 dB,durch einen Ton von etwa 800 Hz und etwa 300 msec Dauer.Mit Hilfe

eines Computers(CAT 400) wurden die Reizantworten analysiert. Hierbei wurden die in Abhängigkeit vom Reiz auftretenden,teilweise sehr kleinen Reaktionspotentiale summiert und die übrigen, nicht in einer konstanten zeitlichen Beziehung zum Reiz stehenden Potentiale des EEG's ausgemittelt.Die Analysezeit betrug entweder 0,5 oder 0,25 sec.Nach Summation von 50 Reizantworten - ihre Auslösung erfolgte in unregelmäßigem Abstand im Durchschnitt etwa alle 10 sec - wurde das gemittelte Reaktionspotential mit einem X-Y-Schreiber aufgezeichnet und zusätzlich digital auf einen Lochstreifen übertragen.Die weitere statistische Auswertung erfolgte mit einem TR 4 Computer.+

Die Reaktionspotentiale der corticalen und subcorticalen Strukturen und die Augenbewegungen wurden monopolar,das Myogramm wurde bipolar abgeleitet.Der Elektroencephalograph und der CAT 400 waren derart geschaltet,daß eine Ablenkung nach unten Positivität der differenten Elektrode gegenüber der indifferenten Elektrode bedeutete.

3.Ablauf des Versuches:

Morgens wurde das Versuchstier in den Kasten gesetzt.In einem Teil der Versuche mußte das Tier die vorangegangene Nacht in einem sich langsam drehenden Laufrad verbringen und wurde dadurch wach gehalten;dadurch war es möglich,im anschließenden Versuch viele Schlafsitzungen aufzuzeichnen.In anderen Versuchen wurde,um die Katze in einen besonders hellen Wachzustand zu versetzen,eine,in einem grobmaschigen Drahtkäfig befindliche Ratte oder Maus in den Versuchskasten gesetzt.

In Abständen von jeweils 30 - 60 Minuten wurden Sitzungen mit Ableitung der Reaktionspotentiale durchgeführt.Es wurden nur

---

+Herrn Dr.G.FÄRBER vom Institut für Nachrichtentechnik an der Technischen Hochschule in München danke ich für diese weitere statistische Ausarbeitung.

Sitzungen verwendet während der das Verhalten des Tieres annähernd gleich geblieben war.

Nach mehreren,verschiedenen physiologischen Wach- und Schlafzuständen entsprechenden Sitzungen wurde der pharmakologische Versuch begonnen.Mit sehr kleinen Dosen beginnend,wurden steigende Dosen einer Substanz im Abstand von 30 - 120 Minuten mehrmals injiziert und dazwischen jeweils Sitzungen mit Ableitung der Reaktionspotentiale vorgenommen(Dosen siehe spätere Tabelle). Innerhalb des pharmakologischen Versuches und in der darauffolgenden Beobachtungsperiode wurden insgesamt bis zu 12 Sitzungen registriert.Die Inhalationsnarkose wurde in einem offenen System durchgeführt.Ein mit dem Narkoticum getränkter Wattebausch wurde in eine durchlöcherte Blechbüchse gelegt und dem Versuchstier vor die Nase gehalten.Da sich im Anflutungsstadium die Anreicherung mit einem Inhalationsnarkoticum nicht so verlangsamen läßt,um zwischendurch Sitzungen etwa gleicher subnarkotischer Wirkungen aufzeichnen zu können,wurden die subnarkotischen Dosen entsprechenden Reizantworten in der Reversionsphase festgehalten.

Die pharmakologischen Versuche wurden an 6 Katzen durchgeführt, die wöchentlich einmal in den Versuch genommen wurden.Die Substanzen wurden meist mehrmals am selben Tier getestet.Bei einigen Tieren blieb der Gesundheitszustand innerhalb eines Jahres so gut,daß sie immer wieder zu Versuchen herangezogen werden konnten, ohne daß sich ihre Reaktionspotentiale wesentlich verändert hätten.

Nach Beendigung der Versuchsreihe wurden die Tiere mit Pentobarbital getötet,das Gehirn vom Herzen aus mit Formalin perfundiert und anschließend der gesamte Schädel für einige Tage in eine 4 %ige Formalinlösung gelegt.Nach Entfernung des knöcher-

nen Schädels wurde makroskopisch der Sitz der Cortexelektroden kontrolliert.Die Lage der subcorticalen Elektroden wurden in nach NISSL gefärbten Serienschnitten geprüft.

In der folgenden Tabelle sind die Substanzen und der jeweils verabfolgte Dosenbereich wiedergegeben.Die Substanzen wurden subcutan injiziert;nur Chloralose wurde intraperitoneal verabreicht.

| Verabfolgte Substanzen: | mg/kg Körpergewicht | | |
|---|---|---|---|
| Pentobarbital Natrium | 5 | - | 35 |
| Chloralose | 30 | - | 45 |
| Imipramin | 10 | - | 30 |
| Chlorpromazin HCL | 1 | - | 45 |
| Atropin Sulfat | 0,2 | - | 5,2 |
| Perphenazin HCL | 0,25 | - | 13,5 |
| d-Amphetamin Sulfat | 1 | - | 6 |
| Coffein Natriumbenzoicum | 5 | - | 165 |
| Dioxyphenylalanin (DOPA) | 10 | - | 170 |
| Eserin Sulfat | 0,03 | - | 0,225 |
| Lysergsäurediäthylamid (LSD) | 0,005 | - | 0,050 |

Als Inhalationsnarkotica wurden verabfolgt:

Äthyläther Halothan Chloroform

## C.Ergebnisse

### I.Reaktionspotentiale während der verschiedenen Phasen des Wach-Schlaf-Geschehens.

#### 1.Allgemeine Vorbemerkungen

Die verschiedenen Phasen des Wach-Schlaf-Geschehens lassen sich mit bestimmten EEG-Mustern korrelieren.

Der spontane Wachzustand - etwa bei Gegenüberstellung einer Maus oder kurz nach Einbringung der Katze in den Versuchskäfig - ist durch ein flaches EEG mit frequenten Wellen gekennzeichnet. Die Katze steht,sitzt oder liegt und beobachtet aufmerksam ihre

Umgebung.

Mit Abnahme der Vigilanz und einsetzender Schläfrigkeit werden die EEG-Wellen höher,ihre Frequenz nimmt ab und es treten vereinzelt Spindeln (d.h. an- und abschwellende Perioden von hochgespannten Wellen von 12 - 14 Hz) im EEG auf.Die Katze beginnt zu blinzeln,die Pupillen werden enger,und der Kopf sinkt in hockender oder liegender Stellung langsam zu Boden.

Spindeln und hohe,langsame Wellen charakterisieren neben abnehmendem Tonus der Nackenmuskeln den "Spindelschlaf".Sie liegt gerade oder eingerollt auf der Seite,hat den Kopf auf den Vorderpfoten oder seitlich am Boden liegen,und die Augen sind geschlossen.

Auftreten schneller Augenbewegungen im Nystagmogramm,weitgehender Tonusverlust der Nackenmuskulatur und ein ausgeprägter Thetarhythmus (regelmäßige Wellen mit einer Frequenz um 5 Hz) in der Ableitung des dorsalen Hippocampus zeigen den Übergang des Spindelschlafes in den sogenannten Tiefschlaf an.Die corticalen Potentialschwankungen werden wieder kleiner,ihre Frequenz beträgt 20 - 30 Hz ,und sie sind kaum von denen im Wachzustand zu unterscheiden.Die Katze liegt entspannt in Seitenlage und hat den Kopf mit geschlossenen Augen seitlich am Boden liegen; manchmal zuckt sie zusammen.Betritt man in diesem Zustand den Versuchsraum,so vermag erst starkes Schütteln am Versuchskäfig das Tier in dieser Schlafphase auf-zuwecken,während beim Vorliegen von Spindelschlaf meist schon das Betreten des Versuchsraumes genügt,um das Tier aufzuwecken.

2.<u>Reaktionspotentiale des akustischen Cortex</u>

Die erste Abbildung zeigt die vom akustischen Cortex während verschiedener Wach- und Schlafphasen abgeleiteten Reaktionspotentiale.Das vom spezifischen,corticalen Projektionsfeld

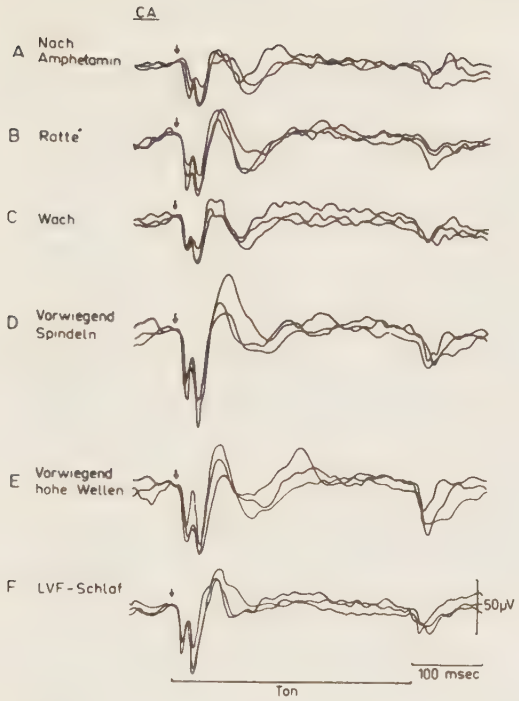


Abb.1.Vom akustischen Cortex durch akustische Reizung während verschiedener Wach- und Schlafstadien abgeleitete Reaktionspotentiale.Katze Nr.22. A.Ratte im Versuchskäfig. B.Unmittelbar nach Einbringung des Tieres in den Versuchskasten.In A und B steht,sitzt oder liegt das Tier. C.Dösendes oder schlafendes Tier bei vorwiegender Spindeltätigkeit im EEG;Tier liegt geradegestreckt. D.Schlafendes Tier bei hohen und langsamen Wellen im EEG;Tier liegt eingerollt. E.Schlafendes Tier bei flachen und frequenten EEG-Wellen;Tier liegt ausgestreckt auf der Seite. Es sind jeweils die entsprechenden Reaktionspotentiale übereinandergezeichnet.Analysezeit:0,5 sec.

(Gyrus ectosylvius) abgeleitete Reaktionspotentïal besteht aus zwei gut voneinander abgrenzbaren,mit einer Latenz von etwa 15 bzw. 30 msec einsetzenden,positiven Wellen ($P_1$,$P_2$).Darauf folgt eine negative Welle ($N_1$).Dieser positive und negative Teil des Reaktionspotentials wird als Primärantwort bezeichnet.Am Ende des Tones ist der "off-Effekt" in Form einer positiven Welle deutlich erkennbar.

Bei einigen Versuchstieren war die Unterteilung der positiven Wellen in zwei Einzelgipfel wenig ausgeprägt.Die spätere Sektion dieser Tiere zeigt eine durch die Elektrode hervorgerufene Impression an der Cortexoberfläche.Dies deckt sich mit der Beobachtung von TEAS und KIANG(1964),wonach die Form und Größe des Evoced-Potential-Complex 1 von der Unversehrtheit des corticalen Projektionsgebietes abhängt.

Abbildung 1 zeigt zwar Veränderungen der Reaktionspotentiale in Abhängigkeit vom Wach- oder Schlafzustand,deutlicher jedoch treten diese Veränderungen in Abbildung 2 hervor,in der die Mittelwertskurven der Reizantworten von jeweils 7 - 15 Einzelsitzungen wiedergegeben sind.

Im spontanen Wachzustand ist die Amplitude der Primärantwort etwas größer als bei der Gegenüberstellung einer Ratte.Döst das Tier oder treten Spindeln und hohe und langsame Wellen im EEG auf,dann sind die Amplituden der gesamten Primärantwort deutlich größer.Mit zunehmender Schlaftiefe nimmt die Amplitude von $P_1$ und $N_1$ wieder ab und ähnelt im Tiefschlaf wieder dem des Wachzustandes.Im Gegensatz zu diesem bleibt die Amplitude von $P_2$ aber relativ groß.

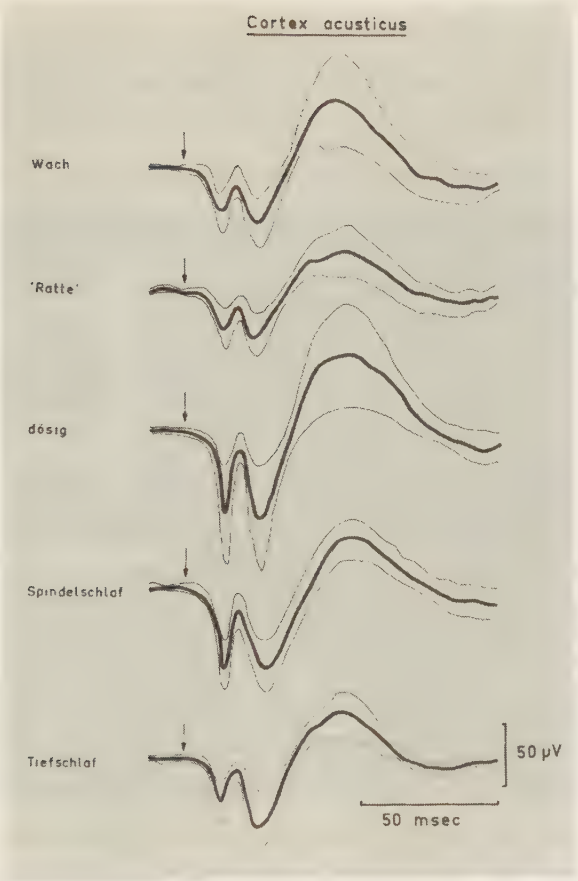


Abb.2.Reaktionspotentiale des akustischen Cortex nach akustischer Reizung während verschiedener Wachzustände und Schlafphasen.Mittelwertskurven aus jeweils 7 - 15 Einzelsitzungen (dick ausgezogen) und deren Standardabweichungen(dünn ausgezogen). Pfeil:Einsatz des Tones.Ausschnitt der mit 0.25 sec Analysezeit aufgenommenen Reaktionspotentiale.

3.Reaktionspotentiale der unspezifischen Strukturen

Die vom akustischen Cortex nach akustischer Reizung abgeleiteten Reaktionspotentiale sind ebenso "unspezifisch" wie die des

medialen Thalamus und dorsalen Hippocampus.Die aus diesen unspezifischen Strukturen abgeleiteten Reizantworten sind im Wachzustand sehr wenig ausgeprägt und bestehen aus einer oder mehreren kleinen,vorwiegend negativen Wellen.Mit Einsetzen der Schläfrigkeit und zunehmender Synchronisationstendenz im Cortex-EEG

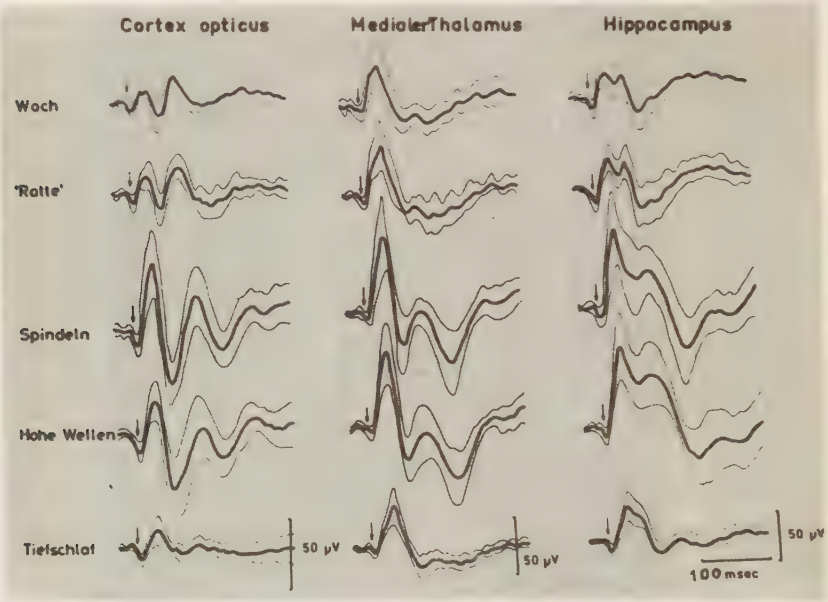


Abb.3.Reaktionspotentiale des optischen Cortex,des medialen Thalamus und des dorsalen Hippocampus nach akustischer Reizung während verschiedener Phasen des Wach-Schlaf-Zyklus.Mittelwertskurven von jeweils 7 - 15 Einzelsitzungen (dick ausgezogen) und Standardabweichungen (dünn ausgezogen).Der Pfeil entspricht dem Einsatz des Tones.Analysezeit:0,25 sec.

kommt es zur stärkeren Ausprägung der unspezifischen Reizantworten.Der mehr oder weniger deutlich rhythmische Charakter der Reaktionspotentiale weist eine Frequenz von etwa 12 Hz auf und gleicht damit der Frequenz der Spindeln.Beim Übergang vom Spindel- zum Tiefschlaf werden die Reaktionspotentiale wieder

kleiner und denen im Wachzustand wieder ähnlich.Die Reizantworten des Tiefschlafes lassen sich aber von denen des Wachzustandes meist durch das fast vollkommene Fehlen von Wellen längerer Latenz unterscheiden.

II.Veränderungen der Reaktionspotentiale unter der Wirkung verschiedener Pharmaka.

1.Narkotica

Als Injektionsnarkotica wurden Pentobarbital und Chloralose,als Inhalationsnarkotica Äther,Chloroform und Halothan untersucht.

a.Akustischer Cortex

Die untersuchten Narkotica sind durch unterschiedliche Beeinflußung der vom spezifischen Cortexareal abgeleiteten Reaktionspotentiale (Abb.5) voneinander zu trennen.Dies läßt auf einen unterschiedlichen Wirkungsmechanismus schließen.

Abbildung 4 zeigt die Reaktionspotentiale des akustischen Cortex unter dem Einfluß steigender Dosen von Pentobarbital,Chloralose und Äther.Nach der ersten Sitzung vor Applikation des Narkoticums entsprechen die folgenden Sitzungen zunehmender Narkosetiefe,die fünfte Sitzung der Vollnarkose.Bei Äther wurden die der Reversionsphase entsprechenden Sitzungen vor der Vollnarkosesitzung eingeordnet.In der zweiten Sitzung liegt das Tier unter der Wirkung von Pentobarbital oder Chloralose auf dem Bauch oder sitzt auf seinen Hinterpfoten und hat die Augen geschlossen.Während die statischen Stellreflexe noch intakt sind, ist die dynamische Koordination bereits beeinträchtigt.Unter der Wirkung von Äther hebt die Katze in der entsprechenden Reversionsphase manchmal den Kopf und liegt entweder auf der Seite oder auf dem Bauch.Der Lidreflex und der Pfotenbeuge-(Fluchtreflex) sind prompt auslösbar.In der dritten Sitzung liegt das Tier in flacher Narkose mit dem Kopf auf der Seite.Die Stell-

reflexe sind erloschen,der Muskeltonus ist leicht vermindert, und der Lid- und Pfotenbeugereflex sind noch auslösbar.Unter Chloralose kommt es in diesem Stadium der Narkose zu generalisierten Zuckungen.In der vierten Sitzung liegt die Katze regungslos auf der Seite.Der Lidreflex ist nicht mehr und der Pfotenbeugereflex nur noch abgeschwächt auslösbar und der Spannungs-

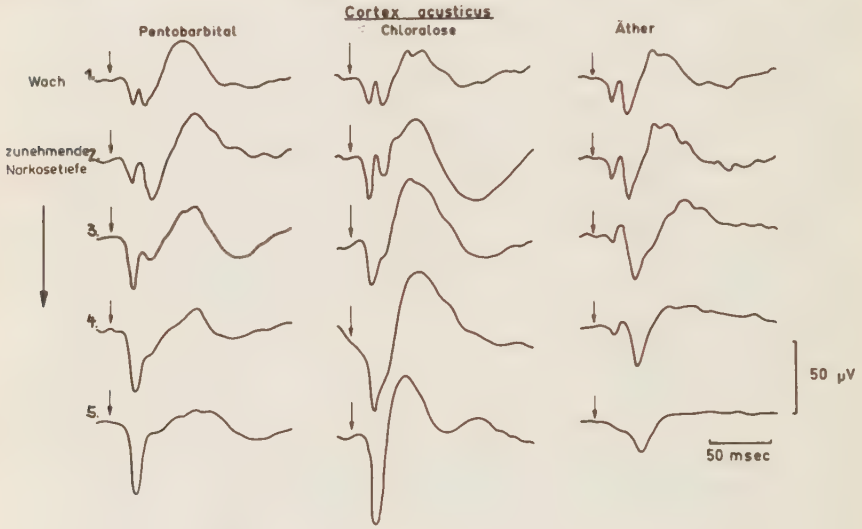


Abb.4.Veränderungen der Reaktionspotentiale des akustischen Cortex bei zunehmender Narkosetiefe unter der Wirkung steigender Dosen Pentobarbital (bis zu 40 mg/kg),Chloralose (bis zu 35 mg/kg) und Äther.Pfeil:Einsatz des Tones.Analysezeit:0,25 sec. Näheres siehe Text.

zustand der Muskulatur läßt weiterhin nach.Die generalisierten Zuckungen unter der Wirkung von Chloralose werden seltener.In der fünften Sitzung befindet sich das Tier in tiefer Narkose. Es besteht Areflexie und der Muskeltonus ist vollständig verschwunden.Unter der Wirkung von Äther ist das corticale EEG teilweise ganz flach oder isoelektrisch.

Die Abbildung 4 zeigt,daß die Vertiefung der Narkose bei den verschiedenen Narkotica mit unterschiedlichen Veränderungen der Reizantworten einhergeht.Unter der Wirkung von Pentobarbital kommt es zur vorübergehenden Vergrößerung von $P_2$ und $N_1$ .Mit zunehmender Wirkung von Pentobarbital nimmt die Amplitude von $P_2$ und $N_1$ wieder ab.Gleichzeitig wird $P_1$ ständig größer.In tiefer Narkose ist $P_2$ vollkommen verschwunden und $N_1$ stark reduziert.In diesem Zustand ist die Amplitude von $P_1$ signifikant vergrößert,und die Latenz hat um 3 - 5 msec zugenommen.Die neuralen Strukturen,die für die Entstehung von $P_2$ verantwortlich sind,werden allem Anscheine nach durch Pentobarbital blockiert.

Unter Chloralose wird $P_1$ und $N_1$ zunehmend größer während $P_2$ allmählich verschwindet.Im Gegensatz zu Pentobarbital nimmt die Latenz der Primärantwort deutlich ab.

Unter dem Einfluß von Äther kommt es nach vorübergehender Amplituden- und Latenzvergrößerung von $P_2$ und $N_1$ zur allgemeinen Abflachung.Die Abbildung läßt deutlich erkennen,daß die schließlich noch verbleibende,positive Welle,im Gegensatz zu Pentobarbital und Chloralose,nicht $P_1$ ,sondern $P_2$ zuzuordnen ist.

In Abbildung 5 sind die Mittelwertskurven von jeweils 4 - 9 Einzelsitzungen für verschiedene Narkotica,der Vollnarkose entsprechend,wiedergegeben.Bei den Injektionsnarkotica ist $P_1$ gegenüber dem des natürlichen Spindelschlafes signifikant vergrößert,und $P_2$ ist vollkommen verschwunden.Im Gegensatz zur deutlich vergrößerten Amplitude und verkürzten Latenz von $N_1$ unter Chloralose ist die Amplitude von $N_1$ unter der Wirkung von Pentobarbital deutlich reduziert.Bei ungefähr gleicher Frequenz ist die Amplitude des corticalen EEG's unter der Wirkung von Chloralose wesentlich größer als unter der Wirkung von Pentobarbital.Bei den Inhalationsnarkotica nehmen die Frequenz

und die Amplitude der Elektrocorticogramme in der Reihenfolge Halothan,Chloroform und Äther deutlich ab.Unter der Wirkung von Äther ist das corticale EEG zeitweise sehr nahe am "Black-out". Bei den Reaktionspotentialen der Inhalationsnarkotica bestehen untereinander gewisse Übereinstimmungen.Während bei den Injektionsnarkotica verschiedene Abschnitte der Reizantworten unter-

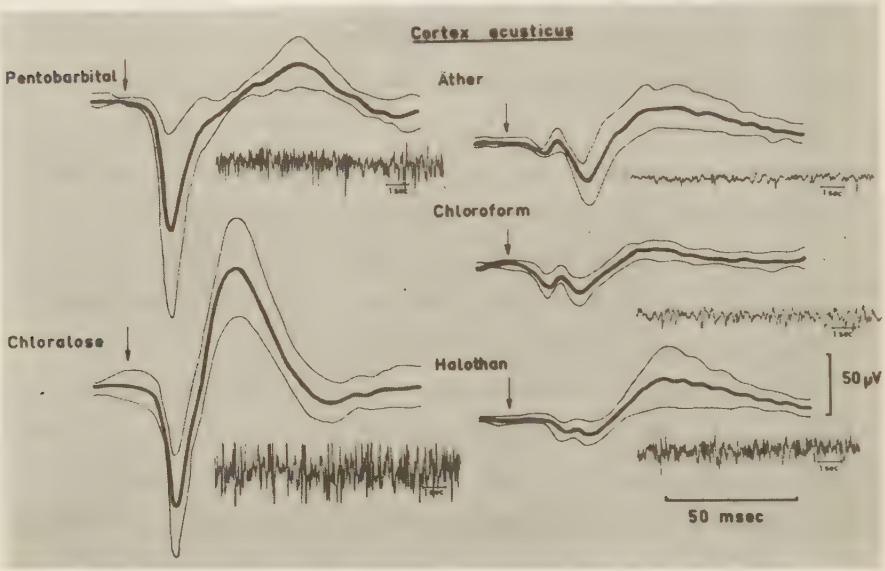


Abb.5.Reaktionspotentiale des akustischen Cortex und entsprechende Elektrocorticogramme unter der Wirkung vollnarkotischer Dosen verschiedener Narkotica.Mittelwertskurven von jeweils 4 - 9 Einzelsitzungen (dick ausgezogen) und Standardabweichungen (dünn ausgezogen).Pfeil:Einsatz des Tones.Analysezeit:0,25 sec.

schiedlich beeinflußt werden,ist bei den Inhalationsnarkotica eine allgemeine Tendenz zur Abflachung deutlich.

b. Unspezifische Strukturen

Abbildung 6 zeigt die unter zunehmender Wirkung von Pentobarbital,Chloralose und Äther abgeleiteten Reaktionspotentiale des medialen Thalamus und dorsalen Hippocampus (die einzelnen Nar-

kosestadien entsprechen denen der Abbildung 4.).Die Reaktionspotentiale der subcorticalen Strukturen zeigen unter Pentobarbital zunächst eine Vergrößerung,die gewisse Ähnlichkeiten mit

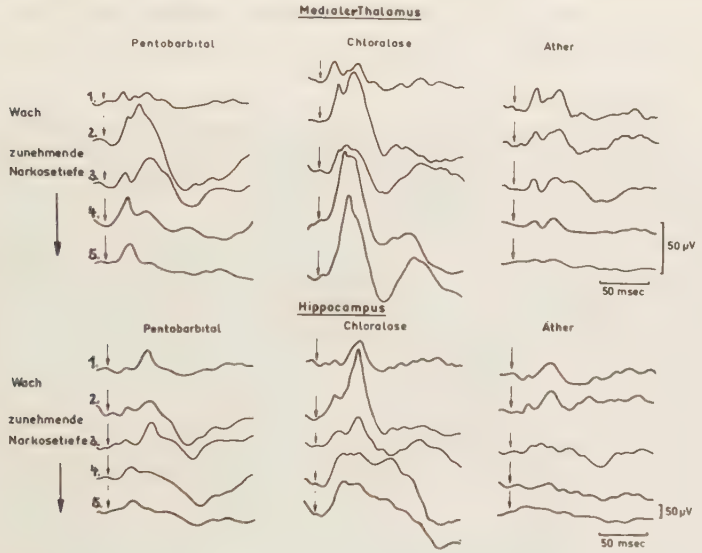


Abb.6.Reaktionspotentiale vom medialen Thalamus und vom dorsalen Hippocampus bei zunehmender Vertiefung der Narkose unter der Wirkung von Pentobarbital (bis zu 40 mg/kg),Chloralose (bis zu 35 mg/kg) und Äther.Pfeil:Einsatz des Tones.Analysezeit:0,25 sec.

mit denen des Spindelschlafes erkennen lassen.Mit zunehmender Vertiefung der Narkose werden die Potentialwellen jedoch wieder kleiner.Unter Chloralose erfahren die Reaktionspotentiale eine Vergrößerung,bleiben aber,im Gegensatz zu Pentobarbital,auch in tiefer Narkose groß.Unter Äther werden die Reizantworten immer flacher,sodaß in tiefer Narkose fast keine Potentialschwankungen mehr erkennbar sind.

Ähnliche Veränderungen wie im medialen Thalamus und im dorsalen Hippocampus konnten auch bei den Reizantworten des optischen Cortex beobachtet werden.

2.Cortical synchronisierende Substanzen

Neben Atropin bewirken die Psychopharmaka Imipramin,Chlorpromazin und Perphenazin eine Synchronisation des corticalen EEG's. Abbildung 7 zeigt die vom akustischen Cortex unter ihrer Wirkung abgeleiteten Reaktionspotentiale im Vergleich mit dem des Spindelschlafes.

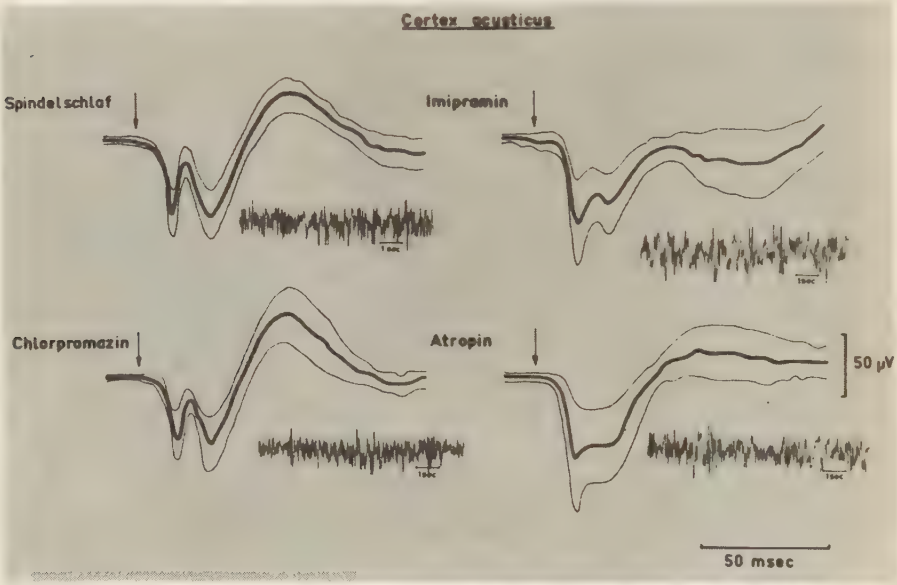


Abb.7.Reaktionspotentiale wahrend des Spindelschlafes im Vergleich mit den unter der Wirkung cortical synchronisierender Substanzen abgeleiteten Reizantworten.Mittelwertskurven aus einer Reihe von Sitzungen (dick ausgezogen) und deren Standardabweichungen (dünn ausgezogen).Verabreichte Dosen und Anzahl der Sitzungen in Klammern:Chlorpromazin 5 mg/kg ( 8 );Imipramin 30 mg/kg ( 6 );Atropin 1 - 5 mg/kg ( 8 ).Pfeil:Einsatz des Tones.Analysezeit:0,25 sec.

Die stärksten Veränderungen zeigt die Reizantwort unter der Wirkung von Atropin.$P_1$ und $P_2$ sind fast vollständig zu einer einzigen breiten Welle verschmolzen und $N_1$ ist stark abgeflacht.

Atropin bewirkt eine Dissoziation zwischen dem EEG und dem Verhalten des Tieres,d.h. dem synchronisierten Cortex-EEG entspricht auf der Ebene des Verhaltens nicht Schlaf oder motorische Dämpfung,sondern motorische Erregung(WIKLER 1952).Im Falle des Atropins wechseln hierbei oft Phasen motorischer Erregung mit solchen relativer Ruhe ab,ohne daß das EEG stärkere Veränderungen zeigt.Die während dieser verschiedenen Phasen abgeleiteten Reaktionspotentiale weisen hierbei deutliche Unterschiede auf(Abbildung 9).In Phasen relativer Ruhe ist $P_1$ deutlich vergrößert und dadurch ist die Unterteilung in $P_1$ und $P_2$ stärker ausgeprägt,während in Phasen motorischer Erregung die gesamte abgeflachte Primärantwort keine Unterteilung in $P_1$ und $P_2$ mehr erkennen läßt.

In Abbildung 7 zeigt das Reaktionspotential unter Imipramin ähnliche Veränderungen wie bei Atropin.Da Imipramin eine deutliche atropinähnliche Wirkungskomponente aufweist (HERZ 1965) ist es naheliegend,diese mit der Veränderung des Reaktionspotentials in Verbindung zu bringen.

Das corticale Reaktionspotential unter der Wirkung von Chlorpromazin läßt sich kaum von dem des Spindelschlafes unterscheiden.Ähnlich verhält sich auch Perphenazin,ein Phenothiazinkörper mit Piperazinring in der Seitenkette.

In der achten Abbildung zeigen die in den unspezifischen Strukturen unter der Wirkung von Imipramin abgeleiteten Reizantworten die größte Ähnlichkeit mit denen des Spindelschlafes.Die Wellenperiodik der Reizantworten stimmt mit der Frequenz (14 Hz) der Spindeln im physiologischen Schlaf überein.Unter Chlorpromazin ist diese rhythmische Wellenform in den subcorticalen Strukturen nicht so ausgeprägt.Die Reizantworten unter der Wirkung von Perphenazin sind denen unter Chlorpromazin sehr ähnlich,

obwohl das EEG im Gegensatz zu Chlorpromazin kaum langsame Wellen zeigt.

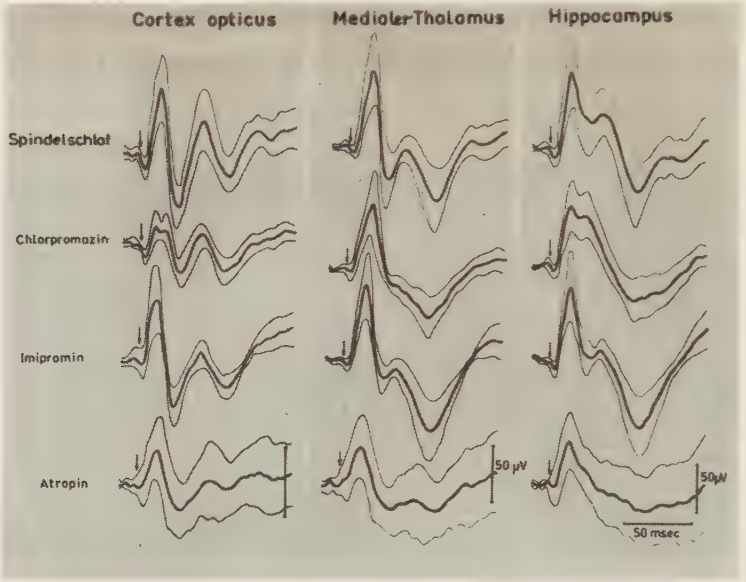


Abb.8.Reizantworten des optischen Cortex,des medialen Thalamus und des dorsalen Hippocampus unter der Wirkung von Chlorpromazin,Imipramin und Atropin.Mittelwertskurven ( dick ausgezogen) und Standardabweichungen (dünn ausgezogen).Verabreichte Dosen und die Anzahl der Einzelsitzungen in Klammern:Chlorpromazin 5 - 20 mg/kg( 10 );Imipramin 10 - 25 mg/kg( 7 );Atropin 1 - 5 mg/kg( 6 ).Pfeil:Einsatz des Tones.Analysezeit:0,25sec.

Die unter Atropin in den unspezifischen Strukturen abgeleiteten Reaktionspotentiale sind gegenüber denen des Spindelschlafes stark abgeflacht und die unter Imipramin deutlich hervortretende Wellenperiodik ist hier weniger ausgeprägt.

3.Cortical desynchronisierende Substanzen

Neben den Stimulantien Amphetamin,Dioxyphenylalanin und Coffein bewirken auch Cholinomimetica wie Eserin und Halluzinogene wie Lysergsäurediäthylamid corticale Desynchronisation.

Nach Abbildung 9 unterscheiden sich die bei kleinen Dosen der cortical desynchronisierenden Substanzen abgeleiteten Reaktions-

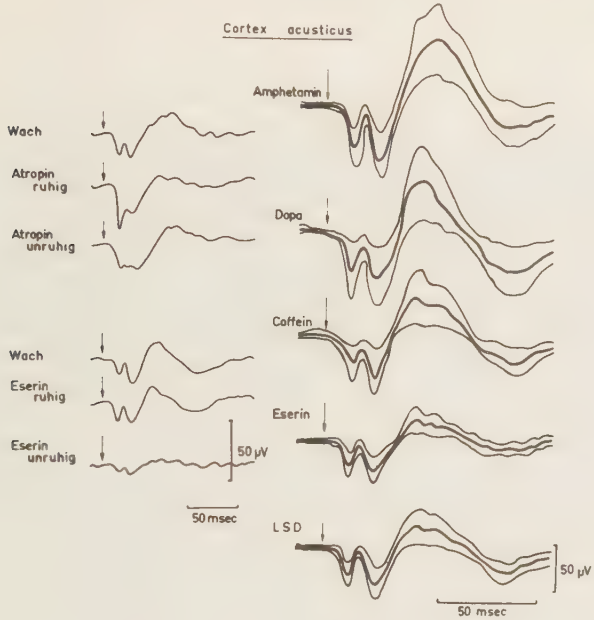


Abb.9.Reaktionspotentiale des akustischen Cortex.Links:Unter der Wirkung von Atropin (1 mg/kg) und Eserin (0,1 mg/kg) während des spontanen Wachzustandes,in Ruhe und bei motorischer Erregung. Rechts:Mittelwertskurven (dick ausgezogen) und Standardabweichungen (dünn ausgezogen).Verabreichte Dosen und die Anzahl der Einzelsitzungen in Klammern:Amphetamin 1 - 3 mg/kg( 8 ); Dopa 30 - 70 mg/kg( 3 );Coffein 35 mg/kg( 4 );Eserin 0,1 - 0,2 mg/kg( 9 ) und LSD 0,025 mg/kg( 7 ).Pfeil:Einsatz des Tones. Analysezeit:0,25 sec.

potentiale nur sehr wenig von denen des spontanen Wachzustandes. Bei höheren Dosen nimmt die motorische Unruhe beträchtlich zu und führt zu zunehmender Abflachung der Reizantworten.Um die unmittelbare Substanzwirkung von der mittelbaren durch die

motorische Aktivität bewirkten Veränderungen zu trennen, schien Eserin besonders geeignet zu sein, da dieses nach BRADLEY und ELKES(1957) eine Dissoziation zwischen dem Cortex-EEG und dem Verhalten bewirkt, d.h. die corticale Desynchronisation geht nicht mit motorischer Erregung einher. Dies traf in unseren Ver-

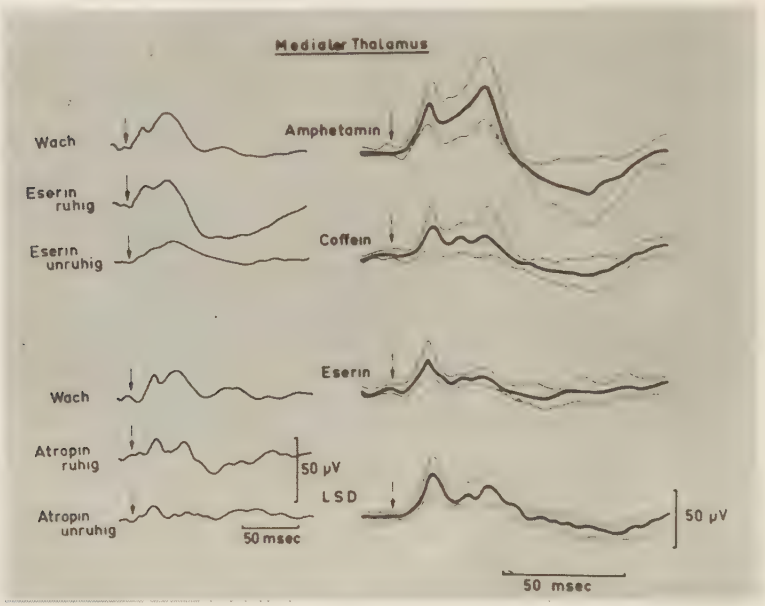


Abb.10. Reaktionspotentiale des medialen Thalamus. Links: Unter der Wirkung von Atropin (1 mg/kg) und Eserin (0,1 mg/kg) in Ruhe und bei motorischer Erregung im Vergleich zum spontanen Wachzustand. Rechts: Mittelwertskurven (dick ausgezogen) und Standardabweichungen (dünn ausgezogen). Verabreichte Dosen und die Anzahl der Sitzungen in Klammern: Amphetamin 1 - 3 mg/kg( 8 ); Coffein 35 mg/kg( 4 ); Eserin 0,1 - 0,2 mg/kg( 9 ) und LSD 0,025 mg/kg( 7 ). Pfeil: Einsatz des Tones. Analysezeit: 0,25 sec.

suchen aber nur bis zu einem gewissen Grade zu; schon kleine Dosen Eserin führten neben corticaler Desynchronisation häufig auch zur Steigerung der motorischen Aktivität. Ähnlich wie unter

Atropin wurden auch unter Eserin Sitzungen bei relativer Ruhe durchgeführt.Dabei war der Amplitudenunterschied der Reizantworten bei den verschiedenen Erregungsphasen unter Eserin größer als unter Atropin.

Bei den Reizantworten der unspezifischen Strukturen konnten unter der Wirkung der cortical desynchronisierenden Substanzen gegenüber dem spontanen Wachzustand keine typischen Veränderungen festgestellt werden.

## D.Diskussion

### 1.Corticale und subcorticale Reaktionspotentiale während des natürlichen Wach-Schlaf-Zyklus

#### a.Veränderlichkeit corticaler und subcorticaler Reizantworten

Die Untersuchungen zeigen,daß die Veränderungen der Reizantworten in Abhängigkeit vom jeweiligen Wach- oder Schlafzustand in den unspezifischen Strukturen stärker ausgeprägt sind als im spezifischen,corticalen Projektionsgebiet und daß einzelne Komponenten der Reaktionspotentiale unterschiedlich von diesen Veränderungen betroffen sein können.Ähnliche Beobachtungen machte BRAZIER(1963) am visuellen System.WINTERS(1964) fand die von "assoziativen" Rindenfeldern abgeleiteten Reizantworten besonders charakteristisch für die jeweilige Phase innerhalb des Wach-Schlaf-Geschehens.Für die Veränderung der Reaktionspotentiale in Abhängigkeit von der Vigilanz scheinen zentrale Mechanismen verantwortlich zu sein,die von der spezifischen Sinnesmodalität weitgehend unabhängig sind(HUGELIN,DUMONT und PAILLAS 1960;HUTTENLOCHER 1960;WORDEN,MARSH,ABRAHAM und WHITTLESEY 1964;STARR 1964).Auch periphere Mechanismen wie Tonusveränderungen der Mittelohrmuskeln können zu Veränderungen der Reizantworten führen(BAUST,BERLUCCHI und MORUZZI 1964;STARR 1964; DEWSON,DEMENT und SIMMONS 1965;CHIN,J.H.und K.F.KILLAM 1965),

doch dürfte deren Bedeutung in den hier beschriebenen Versuchen zurücktreten.

b. Vergleich zwischen den Reizantworten des Wachzustandes und des Tiefschlafes

Ähnlich wie das EEG zeigen auch die im Wachzustand und Tiefschlaf abgeleiteten corticalen und subcorticalen Reizantworten weitgehende Übereinstimmung;eine solche Ähnlichkeit ist auch von anderen Autoren beschrieben worden(PALESTINI,PISANO,ROSADINI und ROSSI 1963;BEYER und SAWYER 1964;TEAS und KIANG 1964; WINTERS 1964).

Durch die in den vorliegenden Untersuchungen angewandte Methodik der Mittelwertsbildung werden aber auch feinere Unterschiede sichtbar.So sind bei den Reizantworten im Tiefschlaf die Potentiale langer Latenz gegenüber denen im Wachzustand stärker abgeflacht.Nach JOUVET(1965) zeigt auch das EEG des dorsalen Hippocampus während des Tiefschlafes einen regelmäßigeren und etwas frequenteren Thetarhythmus als im Wachzustand und KAWAKAMI und SAWYER(1964) sprechen während des Tiefschlafes von einer "hippocampalen Hyperaktivität".

Die deutlichsten Unterschiede zwischen den beiden Bewußtseinszuständen zeigt das Reaktionspotential des Hippocampus.Dieses ist insofern von Interesse,da dem Hippocampus - als Bestandteil des "midbrain-limbic-circuit" von NAUTA - für das Zustandekommen des Tiefschlafes besondere Bedeutung zugeschrieben wird(JOUVET 1962;KHAZAN und SAWYER 1964;LENA und PARMEGGIANI 1964).

2. Corticale und subcorticale Reizantworten unter der Wirkung verschiedener Pharmaka

a. Wirkung der Narkotica

Von den hier untersuchten Substanzen bewirken die Narkotica sowohl in den corticalen als auch in den subcorticalen Struk-

turen die tiefgreifensten Veränderungen der Reaktionspotentiale. Diese lassen sich am deutlichsten von der während des natürlichen Wach-Schlaf-Geschehens beobachteten Variationsbreite abgrenzen.

Die hier beobachtete unterschiedliche Beeinflußung von $P_1$ durch Pentobarbital und Chloralose einerseits und durch Äther, Chloroform und Halothan andererseits ist im Hinblick auf die klassische Arbeit von FRENCH, VERZEANO und MAGOUN(1953) von besonderem Interesse. Nach diesen Untersuchungen bleibt die erste positive Welle am primären, spezifischen Cortex nicht nur unter der Wirkung von Pentobarbital sondern auch unter der Wirkung von Äther unverändert oder wird sogar größer. Andere Untersuchungen haben gezeigt, daß die erste positive Welle die über die direkte, sensorische Afferenz zum Cortex ziehende Erregung wiederspiegelt, und daß dieses System sehr resistent gegenüber der Wirkung von Narkotica ist. Die in unseren Versuchen unter der Wirkung von Äther beobachtete, starke Verkleinerung der ersten positiven Welle kann auf unmittelbarer thalamischer oder corticaler Wirkung beruhen. Nach KING, NAQUET und MAGOUN(1957) können Narkotica auch die Reizübertragung in spezifischen Thalamuskernen hemmen. Trifft dies für unsere Versuche zu, dann müßte Äther in den hier angewandten Dosen stärker wirken als etwa Pentobarbital oder Chloralose mit ihrem signifikant vergrößerten $P_1$. Wahrscheinlicher ist es, daß Äther in Konzentrationen, die hier in tiefer Narkose das EEG fast isoelektrisch werden lassen, auch direkt die Erregbarkeit des Cortex beeinflußen (FRENCH, VERZEANO und MAGOUN 1953; DOMINO und UEKI 1959) und dadurch eine Verkleinerung von $P_1$ bewirken.

Die unter der Wirkung der angewandten Narkotica recht unterschiedliche Beeinflußung von $P_2$ ist von Interesse, weil nach

DRAZIER(1963) und TEAS und KIANG(1964) diese Welle auf Erregung unspezifischer Afferenzen,welche über die Formatio reticularis und die unspezifischen Thalamuskerne verlaufen,zurückgeführt wird.Während hier $P_2$ unter zunehmender Wirkung von Pentobarbital vollständig aufgelöst und die Reizantwort im unspezifischen Thalamus stark abgeschwächt wird,ist das Reaktionspotential des unspezifischen Thalamus unter der Wirkung von Chloralose sogar vergrößert.Im Gegensatz zur Pentobarbitalnarkose ist $P_2$ in tiefer Äthernarkose nur leicht reduziert,die Reizantwort im medialen Thalamus aber schon weitgehend aufgehoben.Diese Beobachtungen sprechen eher für die von ANOKHIN(1961) für das somatosensorische System vertretene Meinung,wonach die zweite positive Welle durch Erregung verschiedener zum Cortex führender Bahnen ausgelöst werden kann.

Die erste negative Welle am primären spezifischen Cortex.die nach TEAS und KIANG(1964) die Aktivität des diffusen,thalamischen Projektionssystems wiederspiegelt,wird durch die verschiedenen Narkotica unterschiedlich beeinflußt.Während bei allen angewandten Narkotica eine fortschreitende Abnahme von $N_1$ beobachtet werden konnte,nahm diese unter Chloralose zu.Da Chloralose zusätzlich noch eine konvulsive Eigenschaft aufweist(BALIS und MONROE 1964),ist es gerechtfertigt,Chloralose aus der Gruppe der typischen Narkotica auszuschließen(WINTERS und SPOONER 1966). Dann ist die Verkleinerung oder Auflösung der ersten negativen Welle ein kennzeichnendes Merkmal für die Wirkung aller hier untersuchten Narkotica.Daraus wäre dann zu schließen,daß die Aktivität des diffusen thalamischen Projektionssystems durch Narkotica gehemmt wird.Auch die frühzeitige,weitgehende Aufhebung der Reaktionspotentiale in den unspezifischen Strukturen stellt ein weiteres typisches Kennzeichen für die Wirkung von

Narkotica dar.Dabei wirkt Äther wiederum stärker als Pentobarbital - ein Befund,der auch von BRAZIER(1961) erhoben wurde. Auffällige Unterschiede in der Empfindlichkeit der unspezifischen Strukturen konnten nicht beobachtet werden.

b.Cortical synchronisierende und desynchronisierende Substanzen

In der ersten Gruppe sind die unter dem Einfluß von Atropin abgeleiteten Reaktionspotentiale von besonderem Interesse,weil sie gegenüber den Reizantworten des physiologischen Spindelschlafes die stärksten Veränderungen aufweisen.Für die charakteristische Veränderung,die aus der Verschmelzung von $P_1$ und $P_2$ zu einer einzigen breiten Welle besteht,ist wahrscheinlich der direkte Angriffspunkt von Atropin am Cortex(LOEB,MAGNI und ROSSI 1960) verantwortlich zu machen.Die atropinempfindlichen,cholinoceptiven Strukturen dürften Beziehung haben zu den von KRNJEVIĆ und PHILLIS(1963) gefundenen,azethylcholinempfindlichen Neuronen in den tieferen Cortexschichten.Die Ähnlichkeit der corticalen Reizantwort unter der Wirkung von Imipramin und Atropin,ist wohl durch die atropinartige Wirkungskomponente von Imipramin (HERZ 1965) zu erklären.Es ist bemerkenswert,daß sich unter der Wirkung von Chlorpromazin und Perphenazin keine spezifischen Veränderungen feststellen lassen.Damit zeigt auch die Untersuchung der Reaktionspotentiale den grundsätzlichen Unterschied zwischen der Wirkung der Neuroleptica und der Narkotica.

In der zweiten Gruppe unterscheiden sich sowohl die corticalen als auch die subcorticalen Reizantworten kaum von denen des spontanen Wachzustandes.Unter der Wirkung von Amphetamin sind die corticalen Reaktionspotentiale deckungsgleich mit denen des spontanen Wachzustandes.Offenbar handelt es sich um zwei sehr ähnliche Funktionszustände.Diese Auffassung wird durch Befunde

von HERZ und FUSTER(1964) gestützt,wonach unter der Wirkung von Amphetamin eine Entladungsfolge corticaler Neuronen weitgehend der des spontanen Wachzustandes entsprach.Die Erregung adrenerger Strukturen im Mittelhirn,die zur Desynchronisation im Cortex führt,dürfte wahrscheinlich auch den Angriffspunkt von Amphetamin darstellen (BRADLEY 1962; HERZ und FUSTER 1964).

## E. Zusammenfassung

An Katzen mit chronisch implantierten Elektroden wurden nach akustischer Reizung die Reaktionspotentiale von corticalen und subcorticalen Strukturen abgeleitet. Die während verschiedener Phasen des natürlichen Wach-Schlaf-Geschehens ausgelösten Reizantworten wurden mit den Reaktionspotentialen nach Applikation verschiedener Pharmaka verglichen.

Die in Abhängigkeit vom Wach-Schlaf-Zyklus auftretenden Veränderungen der Reaktionspotentiale sind nach akustischer Reizung im primären, spezifischen Cortex (Gyrus ectosylvius) deutlich kleiner als in den für akustische Reizung unspezifischen Strukturen (wie optischer Cortex, dorsaler Hippocampus und medialer Thalamus).

Besonders in den unspezifischen Strukturen kommt es beim Übergang vom spontanen Wachzustand in den von Spindeltätigkeit im EEG begleiteten Schlaf ("Spindelschlaf") zur starken Vergrößerung der Reaktionspotentiale; beim Übergang zum Tiefschlaf mit desynchronisiertem Cortex-EEG werden die Reaktionspotentiale wieder kleiner und zeigen eine große Ähnlichkeit mit denen des spontanen Wachzustandes. Das fast vollkommene Fehlen von Potentialen langer Latenz ermöglicht die Abgrenzung der Reizantworten des Tiefschlafes von denen des Wachzustandes. Die während des Spindelschlafes von den unspezifischen Strukturen abgeleiteten Reaktionspotentiale zeigen oft rhythmische Wellen mit einer den Schlafspindeln entsprechenden Frequenz.

Von den untersuchten Pharmaka bewirken die Narkotica tiefgreifende Veränderungen der Reizantworten; diese Veränderungen zeigen keine Parallele zu denen des physiologischen Wach-Schlaf-Geschehens. Die Wirkung der einzelnen Narkotica ist sehr unterschiedlich. Im spezifisch akustischen Cortex nimmt die Amplitude

der ersten positiven Welle $P_1$ unter der Wirkung von Pentobarbital und Chloralose zu,während sie unter der Wirkung der Inhalationsnarkotica - besonders unter Äther - abnimmt.Die zweite positive Welle $P_2$ verschwindet unter der Wirkung von Pentobarbital und Chloralose,während sie bei den Inhalationsnarkotica nur leicht reduziert wird.Mit Ausnahme von Chloralose nimmt die Amplitude der ersten negativen Welle $N_1$ bei allen untersuchten Narkotica mit zunehmender Vertiefung der Narkose ab.

In den unspezifischen Strukturen verkleinern sich die Amplituden der Reizantworten unter den Narkotica sehr stark;nur unter der Wirkung von Chloralose vergrößern sie sich.

Bei den cortical synchronisierenden Substanzen zeigen die Reizantworten unter der Wirkung von Chlorpromazin und Perphenazin - im Gegensatz zu den Narkotica - nur geringe Veränderungen und sind denen im Spindelschlaf sehr ähnlich.Die spezifische Reizantwort erfährt unter der Wirkung von Atropin eine charakteristische Veränderung.Die ersten beiden positiven Wellen verschmelzen zu einer einzigen breiten Welle.Ähnlich verhält sich Imipramin.

Die unter der Wirkung der stimulierenden und cortical desynchronisierenden Substanzen wie Amphetamin,Dopa,Coffein,Eserin und LSD abgeleiteten Reaktionspotentiale lassen sich kaum von denen des natürlichen Wachzustandes unterscheiden.Mit Hilfe von Atropin und Eserin,die eine Dissoziation zwischen EEG und Verhalten bewirken,wird gezeigt,daß die motorische Aktivität allein schon eine Amplitudenverkleinerung der Reizantworten bedingt.

Die Ergebnisse wurden diskutiert im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus der untersuchten Pharmaka und auf die Frage nach der Abgrenzbarkeit der pharmakologisch bedingten Veränderungen gegenüber denen während des physiologischen Wach-Schlaf-Zyklus.

F.Literaturverzeichnis

ANOKHIN,P.K.:The multiple ascending influences of the subcortical centres on the cerebral cortex. Brain and Behaviour,Vol.1, 139 (1961)

BALIS,G.V.and R.R.MONROE:The pharmacology of Chloralose. Psychopharmacologia 6, 1 (1964)

BAUST,W.,G.BERLUCCHI and G.MORUZZI:Changes in the auditory input in wakefulness and during the synchronized and desynchronized stages of sleep. Arch.ital.Biol. 102, 657 (1964)

BEYER,C.and C.H.SAWYER:Effects of vigilance and other factors on non-specific acoustic responses in the rabbit. Experimental Neurology 10, 156 (1964)

BRADLEY,P.B.and J.ELKES:The effects of some drugs on the electrical activity of the brain. Brain,80, 77 (1957)

BRADLEY,P.B.:Diffuse systems of the brain:Physiological and pharmacological mechanisms. Developmental Medicine and Child Neurology,Vol.4 No.1, 49 (1962)

BRAZIER,M.A.B.:Some effects of anesthesia on the brain. Brit.J.Anesthesia 33, 194 (1961)

BRAZIER,M.A.B.:Information carrying characteristics of brain responses. Electroencephal.clin.Neurophysiol.,Suppl.24, 55(1963)

BRAZIER,M.A.B.:Role of the limbic system in maintenance of consciousness. Anesthesia and Analgesia,Vol.42, 748 (1963)

BUSER,P.et B.BORENSTEIN:Résponses somesthésiques,visuelles et auditives,recuellies au niveau du cortex"associatif"

suprasyvien chez le chat curarisé non anesthésié.
Electroenceph.clin.Neurophysiol.,11, 285 (1959)

CHIN,J.H.and K.F.KILLAM:Comparsion of Chlorpromazine,Trifluoperazine and Pentobarbital on conditioned arousal to reticular stimulation in cats.
Psychopharmacologia 8, 41 (1965)

DEMENT,W.and M.KLEITMAN:Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements,body motiility and dreaming.
Electroenceph.clin.Neurophysiol. 9, 673 (1957)

DOMINO,E.F.and SH.UEKI:Differential effects of general anesthetics on spontaneous electrical activity of neocortical and rhinencephalic brain systems of the dog.
J.Pharm.,Vol.127, 287 (1959)

DEWSON,J.H.,W.C.DEMENT and F.B.SIMMONS:Middle ear muscle activity in cats during sleep.
Experi.Neurology 12, 1 (1965)

EVARTS,E.V.:Photically evoked responses in visuel cortex units during sleep and waking.
J.Neurophysiol.,27, 152 (1964)

FRENCH,J.D.,M.VERZEANO and H.W.MAGOUN:An extraleminiscal system in the brain.
A.M.A.Arch.Neurol.Psychiat.(chic.) 69, 505 (1953)

HERNÁNDEZ PEÓN,R.:Central neuro-humoral transmission in sleep and wakefulness
Progress in Brain Research,Vol.18, 96 (1965)

HERZ,A.und FUSTER:Über die Wirkung von Barbituraten und Amphetamin auf die Entladungstätigkeit corticaler Neurone.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.u.Pharmak. 249, 146 (1964)

HERZ,A.: Central cholinolytic activity and antidepressive effects.
Neuro_psychopharmacology,Vol.4,Ed.D.Bente and B.Bradley Elsevier Publ.Comp.Amsterdam 402 (1965)

HUGELIN,A.,S.DUMONT et N.PAILLAS:Formation réticulaire et transmission des informations auditives au niveau de l'oreille moyenne et des voies acoustiques centrales.
Electroenceph.clin.Neurophysiol.,12, 797 (1960)

HUTTENLOCHER,P.R.:Effects of state of arousal on click responses in the mesencephalic reticular formation.
Electroenceph.clin.Neurophysiol.,12, 819 (1960)

JOUVET,M.: Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique.
Arch.ital.Biol.,100, 125 (1962)

JOUVET,M.: Paradoxical sleep:A study of its nature and mechanisms.
Progress in Brain Research,Vol.18, 20 (1965)

KAWAKAMI,M.and C.H.SAWYER:Conditioned induction of paradoxical sleep in the rabbit.
Exp.Neurol.,Vol.9, 470 (1964)

KHAZAN,N.and C.H.SAWYER:Mechanisms of paradoxical sleep as revealed by neurophysiologic and pharmacologic approches in the rabbit.
Psychopharmacologia (Berl.) 5, 457 (1964)

KING,E.E.,R.NAQUET and H.W.MAGOUN:Alterations in somatic afferent transmission through the thalamus by central mechanisms and Barbiturates.
J.Pharm.exp.Ther.119, 48 (1957)

KRNJEVIĆ,K.and J.W.PHILLIS:Acetylcholine-sensitive cells in the

cerebral cortex.
J.Physiol.(Lond.),166, 296 (1963)

LENA,C.and P.L.PARMEGGIANI:Hippocampal theta rhythm and activated sleep.
Helv.physiol.pharmacol.Acta 22, 120 (1964)

LOEB,C.,F.MAGNI and G.F.ROSSI:Electrophysiological analysis of the action of Atropine on the central nervous system.
Arch.ital.Biol.,98, 293 (1960)

PALESTINI,M.,M.PISANO,G.ROSADINI and G.F.ROSSI:Visual cortical responses evoked by stimulating lateral geniculate body and optic radiations in awake and sleeping cats.
Exp.Neurol.,9, 17 (1964)

ROSSI,G.F.: Sleep inducing mechanisms in the brain system.
Electroenceph.clin.Neurophysiol.,Suppl.24,113(1963)

STARR,A.: Influence of motor activity on click-evoked responses in the auditory pathway of waking cats.
Exp.Neurol.,10, 191 (1964)

TEAS,D.C.and N.Y.KIANG:Evoked responses from the auditory cortex.
Exp.Neurol.,10, 91 (1964)

WEITZMAN,E.D.and H.KEMEN:Auditory evoked responses during different stages of sleep in man.
Electroenceph.clin.Neurophysiol.,18, 65 (1965)

WIKLER,A.: Pharmacological dissociation of behaviour and EEG-sleep pattern in dogs:Morphine,N-Allylmorphine and Atropine.
Proc.Soc.exp.Biol.,79, 261 (1952)

WINTERS,W.D.:Comparison of the average cortical ans subcortical evoked responses to clicks during various stages of wakefulness,slow wave sleep and rhombencephalic sleep.
Electroenceph.clin.Neurophysiol.,17, 234 (1964)

WINTERS,W.D.and C.E.SPOONER:A neurophysiological comparison of Gamma-Hydroxybutyrate with Pentobarbital in cats. Electroenceph.clin.Neurophysiol.,18, 287 (1965)

WORDEN,F.G.,J.T.MARSH,F.D.ABRAHAM and J.R.B.WHITTLESEY:Variability of evoked auditory potentials and acoustic input control. Electroenceph.clin.Neurophysiol.,17, 524 (1964)

Herrn Professor Dr. G. PETERS, Direktor des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie(Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie) danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut.

Herrn Professor Dr. A. HERZ danke ich für die Überlassung des Themas und besonders für seinen mir stets zur Verfügung stehenden Rat und die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Mein Dank gilt auch Frau I. NIEDNER für die Hilfe bei der Vorbereitung und Durchführung der Tierversuche.

# LEBENSLAUF

Am 19.11.1935 wurde ich als drittes von fünf Kindern als Sohn des verstorbenen Chirurgen Dr. med. Hermann Fraling und seiner Ehefrau Cläre, geb. Schaltenbrand, in Duisburg-Beeck geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Duisburg-Beeck und in Nordwalde im Münsterland und später das Max-Planck-Gymnasium in Duisburg-Meiderich, wo ich am 20.2.1956 die Reifeprüfung ablegte.

Nach anfänglichem Maschinenbaustudium in Aachen wechselte ich zum Studium der Medizin in Köln über und machte am 25.4.1961 das Physikum in Freiburg und am 16.10.1964 das Medizinische Staatsexamen in Köln.

Ab 1.1.1965 arbeitete ich als Medizinalassistent in der Neurophysiologischen Abteilung des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie in München, wo ich an meiner Dissertation arbeitete. Nach elf Monaten wechselte ich am 1.12.1965 für sechs Monate in die 1. Chirurgische Abteilung des Schwabinger Krankenhauses über und von dort in die 1. Universitätsfrauenklinik in München, in der ich vier Monate beschäftigt war. Ab 1.10.1966 war ich sechs Monate in der 2. Medizinischen Universitätsklinik tätig.

Nach Erlangung der Approbation am 31.3.1967 beendete ich die am Max-Planck-Institut begonnene Doktorarbeit und bin zur Zeit in der Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Krefeld beschäftigt.

Druckerei Wienand
Köln-Lindenthal · Weyertal 59